

Diagnose und Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms

Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome

M. Imöhl, A. Stachon, M. Krieg

Zusammenfassung: Während der letzten drei Jahrzehnte sind deutliche Fortschritte hinsichtlich des Verständnisses der Pathogenese, Diagnose und Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms gemacht worden. Verbesserte laboratoriumsdiagnostische Tests erlauben heute, selbst einen diskreten Hypercortisolismus zu erkennen und mithin eine exakte Diagnose zu stellen.

Schlüsselwörter: Cushing-Syndrom; Pathophysiologie; Diagnose; Differentialdiagnose.

Summary: Over the last three decades, there have been advances in understanding of the pathogenesis, diagnosis, and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Improved laboratory diagnostic tests have increased the ability to recognise even mild hypercortisolism and have provided the means to obtain an accurate diagnosis.

Keywords: Cushing's Syndrome; pathophysiology; diagnosis; differential diagnosis.

Definition

Unter dem Begriff Cushing-Syndrom werden heute alle klinischen Bilder eines Hypercortisolismus zusammengefaßt, d. h. zentrale, adrenale, ektope und andere Formen. Die Erstbeschreibung, auf die sich der heutige Begriff bezieht, stammt von Harvey W. Cushing aus dem Jahre 1932 [1]. Die klinischen Symptome des Cushing-Syndroms sind nach ihrer Häufigkeit in Tabelle 1 zusammengefaßt [2].

Epidemiologie

Das Cushing-Syndrom insgesamt ist selten. Die verschiedenen Formen der Erkrankung (Tabelle 2) können in allen Altersstufen auftreten, zeigen aber einen Gipfel

zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr [3]. Die jährliche Inzidenz des hypophysären Morbus Cushing, der für etwa 70 % aller Cushing-Syndrome verantwortlich zeichnet, liegt bei 1–10 pro 1 Million [4]. Frauen sind hiervon 3–8 mal häufiger als Männer betroffen [3]. Die auf andere Ursachen zurückzuführenden Cushing-Syndrome sind entsprechend seltener (Tabelle 2) [5–8]. Die prozentuale Anteiligkeit der Ursachen bei Kindern kann

Tabelle 1 Symptome des Cushing-Syndroms und ihre Häufigkeit (%)

Rotes, gerundetes Gesicht (Vollmond, Plethora)	90
Stammbetonte Fettsucht	65
Diabetische Stoffwechsellaage	85
Hypertonie	80
Hypogonadismus (Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust)	75
Psychische Veränderungen	70
Osteoporose	65
Striae rubrae, hämorrhagische Diathese	60
Muskelschwäche	65
Hirsutismus (Frauen)	70
Knöchelödeme	55
Büffelhöcker	55
Akne	55
Rücken- und andere Knochenschmerzen	50
Schlechte Wundheilung	35
Nierensteine	20
Polyglobulie	20

Tabelle 2 Ursachen des Cushing-Syndroms und ihre relative Prävalenz (%)

ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom	
ACTH-sezernierendes Hypophysenadenom (Morbus Cushing)	68
Ektopes ACTH-Syndrom	12
Ektopes CRH-Syndrom	< 1
Pseudo-Cushing-Syndrom	< 2
ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom	
Nebennierenrindenadenom	10
Nebennierenrindenkarzinom	8
Bilaterale mikronoduläre Dysplasie (PPNAD)	1
Bilaterale makronoduläre Hyperplasie (AIMAH)	< 1

Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Germany. Korrespondenz: Dr. med. Matthias Imöhl, Institut für Klinische Chemie, Transfusions- und Laboratoriumsmedizin, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Germany. Fax: +49 23 43 02 66 14 E-mail: Matthias.Imoehl@ruhr-uni-bochum.de

sich hiervon leicht unterscheiden [9]. So ist der Anteil der NNR-Tumoren mit ca. 30 % vergleichsweise höher [3].

Pathophysiologie

Das im Hypothalamus synthetisierte Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), dessen Sekretion durch eine Vielzahl von Neurotransmittern reguliert wird [10], ist der stärkste Regulator der Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). ACTH geht durch Proteolyse aus Pro-Opiomelanocortin, einer gemeinsamen Vorstufe von ACTH sowie β -Lipotropin und β -Endorphin, hervor und kontrolliert als glandotropes Hormon die Glucocorticoidbildung und -ausschüttung der Nebennierenrinde [11, 12]. Die CRH- und ACTH-Sekretion werden vor allem durch Cortisol gehemmt (negative Rückkopplung), wobei die Hemmwirkung um so stärker ist, je steiler der Cortisolanstieg (Differenzialeffekt) und je höher die über einen gegebenen Zeitraum zirkulierende Cortisolmenge (Integraleffekt) sind [13–15].

Das Cushing-Syndrom kann gemäß Tabelle 2 unterteilt werden in ACTH-abhängige Formen, bei denen inadäquat hohe ACTH-Spiegel die adrenale Cortisolproduktion stimulieren, sowie ACTH-unabhängige Formen, bei denen pathologische Prozesse der Nebennierenrinde eine exzessive Cortisolproduktion verursachen, die eine Suppression der CRH- und ACTH-Sekretion bedingt.

ACTH-abhängiges Cushing-Syndrom

Morbus Cushing

Als Morbus Cushing werden allein die Fälle von Hypercortisolismus bezeichnet, denen ein ACTH-bildender Hypophysentumor zugrunde liegt. Diese Fälle sind für etwa 70 % aller Cushing-Syndrome verantwortlich. Meist handelt es sich um Mikroadenome (<1 cm Durchmesser) [16, 17], seltener um Makroadenome oder um eine Hyperplasie der corticotropen Zellen [1, 16, 18] sowie extrem selten um Karzinome [19–21]. Die Adenome gehen aus einer einzelnen Vorläuferzelle hervor [22]. Eine chronisch gesteigerte CRH-Sekretion hingegen kann zwar zu einer Hyperplasie der corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens [23, 24], nicht jedoch zu einem Adenom führen [25]. Durch die Adenom-bedingte Überproduktion von ACTH kommt es zu einer bilateralen Nebennierenrinden-(NNR-)Hyperplasie mit gesteigerter Cortisolproduktion. Hierdurch wiederum werden die endogene CRH- und ACTH-Sekretion gehemmt [26].

Beim Morbus Cushing ist die Amplitude, nicht die Frequenz der pulsierenden ACTH-Sekretion erhöht. Zusätzlich geht die normale zirkadiane ACTH-Rhythmik verloren [27–30], so daß auch der normale zirkadiane Rhythmus der Cortisolsekretion fehlt. Die morgendlichen ACTH- und Cortisol-Spiegel können normal

sein, die abendlichen Konzentrationen hingegen sind erhöht. Die erhöhte Cortisolsekretion spiegelt sich in einer erhöhten Cortisolausscheidung wider. Chronisch erhöhte Cortisolspiegel hemmen die CRH-Sekretion und führen zu einer Atrophie der nicht adenomatös veränderten corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens. Im Wesentlichen besteht eine Resistenz der ACTH-Sekretion gegenüber dem negativen Feedback durch Glucocorticoide, mit Verschiebung der Schwelle zu einem höheren Bezugspunkt [25, 31].

Patienten mit Morbus Cushing zeigen überschießende ACTH- und Cortisol-Antworten nach Stimulation mit CRH sowie eine inkomplette Suppression der Cortisol- und ACTH-Sekretion im Dexamethason-Hemmtest [7, 32–35]. Offensichtlich ist die Adenomzelle gegenüber Glucocorticoiden relativ resistent [31], gegenüber CRH hingegen relativ sensitiv [36]. Während der absolute ACTH-Anstieg nach CRH-Gabe sowie die basale ACTH-Sekretion erhöht sind, ist der prozentuale ACTH-Anstieg oft normal, ebenso der prozentuale ACTH-Abfall nach Dexamethason-Gabe. Dieses Phänomen ist vermutlich vor allem Ausdruck der erhöhten Zahl ACTH-sezernierender Adenom-Zellen und weniger Ausdruck einer pathologischen Regulation der ACTH-Sekretion der einzelnen Zelle [26, 37]. Bei etwa 10 % der Patienten mit Mikroadenomen fehlt der deutliche ACTH-Anstieg im Blut nach CRH-Applikation, was auf ein Fehlen der notwendigen Rezeptor- oder Postrezeptor-Mechanismen zurückgeführt wird [26, 38, 39].

Ektopes ACTH-Syndrom

Beim ektopen ACTH-Syndrom kommt es zu einer inadäquaten ACTH-Sekretion durch einen extrahypophysär gelegenen Tumor. Am häufigsten sind es kleinzellige Bronchialkarzinome. Eine Vielzahl anderer Tumoren ist aber ebenfalls zur ektopen ACTH-Bildung fähig [40–42], unter anderem häufig schwer zu lokalisierende Karzinoide [43–45]. Die ektopen ACTH-Produktion bedingt eine bilaterale NNR-Hyperplasie und mithin eine inadäquat gesteigerte Cortisolsekretion. Die erhöhten S-Cortisolkonzentrationen wiederum hemmen die hypothalamische CRH-Sekretion mit daraus resultierender hypophysärer Mindersekretion von ACTH. Bis auf wenige Ausnahmen [46] wird die ACTH-Sekretion des Tumors nicht durch die erhöhten Glucocorticoid-Konzentrationen im Blut beeinflusst. So kommt es nach hochdosierter Dexamethasongabe auch nicht zu einem Abfall des Cortisolspiegels. Insgesamt fehlt typischerweise eine Suppression der ACTH-Sekretion [47], obwohl die meisten Tumorzellen ACTH-Rezeptoren aufweisen. Hiervon ausgenommen sind vor allem Bronchialkarzinoide, bei denen in etwa der Hälfte der Fälle eine Suppression der ACTH-Sekretion eintritt [39, 46, 48].

Ektopes CRH-Syndrom

Das ektopen CRH-Syndrom ist eine sehr seltene Variante des Cushing-Syndroms. Es unterscheidet sich vom ek-

topen ACTH-Syndrom, indem das von einem extrahypothalamisch gelegenen Tumor inadäquat gebildete CRH zur Hypertrophie der corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens führt, einhergehend mit einer inadäquat gesteigerten ACTH-Sekretion [25, 26]. Letzteres wiederum führt zu einer bilateralen NNR-Hyperplasie mit einem Cortisolexzeß im Blut, der vermutlich die hypothalamische CRH-Sekretion supprimiert [49].

Beim ektopen CRH-Syndrom sollten die CRH-Konzentration im Plasma erhöht [50–52] und die CRH-stimulierte ACTH-Sekretion nach hohen Dexamethasongaben supprimierbar sein [53–55]. In vielen Fällen fehlt allerdings die Supprimierbarkeit des ACTH [49, 51, 52, 55–57], weil diese Tumoren häufig neben CRH auch inadäquat ACTH sezernieren [50–52, 55–57]. Beim ektopen CRH-Syndrom handelt es sich vor allem um Bronchialkarzinoide [50, 57–59].

Pseudo-Cushing-Syndrom

Patienten mit schweren Depressionen können labor-diagnostische Aspekte des Cushing-Syndroms aufweisen [60]. So zeigt sich bei rund 80 % der Patienten mit schweren Depressionen ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest als Ausdruck einer gestörten Cortisolsekretion [61–63], wobei die Cortisol-Basalwerte allenfalls leichtgradig erhöht sind [5].

Chronischer Alkoholismus ist eine weitere sehr seltene Ursache des Pseudo-Cushing-Syndroms [64–66]. Der langjährige Alkoholexzeß kann in diesen Fällen eine Cushing-Symptomatik bedingen [67]. Laborseitig kann eine Aufhebung der zirkadianen Cortisolsekretion oder auch ein pathologischer Dexamethason-Hemmtest auffallen. Die zugrundeliegende Pathobiochemie ist bisher nicht geklärt. Anamnese und Alkoholentzug helfen in der Differentialdiagnose, wobei es nach entsprechender Abstinenz innerhalb weniger Wochen zur Normalisierung der klinischen und laboratoriumsmedizinischen Befunde kommt [3].

Auch bei HIV-Patienten kann, wie unter antiviraler Therapie kürzlich beschrieben, ein Pseudo-Cushing-Syndrom auftreten, wobei in diesen Fällen normale Cortisol-Basalwerte im Dexamethason-Hemmtest nur unzureichend supprimierbar sind [68].

Ferner können Medikamente, insbesondere Antiepileptika (Phenytoin), aber auch Spironolacton und Östrogene (orale Kontrazeptiva) deutlich erhöhte basale Cortisolspiegel und pathologische Ergebnisse im Dexamethason-Hemmtest zeigen, ohne daß weitere Anhaltspunkte für ein Cushing-Syndrom oder einen Morbus Cushing gefunden werden. Dies unterstreicht die Bedeutung einer sorgfältigen Medikamentenanamnese.

ACTH-unabhängiges Cushing-Syndrom

Hierbei handelt es sich um Cushing-Syndrome aufgrund einer primären Erkrankung der NNR. Erhöhte Cortisolwerte führen in diesen Fällen im Sinne der ne-

gativen Rückkoppelung zur Suppression der CRH- und folglich auch der ACTH-Sekretion [25].

NNR-Tumoren

Benigne oder maligne NNR-Tumoren sind die häufigste Ursache ACTH-unabhängiger Cushing-Syndrome [25, 69]. NNR-Karzinome produzieren in Korrelation zu ihrer Größe große Mengen an diversen Steroiden. Dabei ist die Cortisolibiosynthese, bezogen auf die Gewebemasse, relativ insuffizient, mithin der Anteil an Cortisol-Vorstufen unverhältnismäßig hoch. Im Gegensatz dazu zeichnen sich die NNR-Adenome durch eine effiziente, in der Regel übermäßige Cortisolibiosynthese aus.

Da ein einseitiger, Cortisol-produzierender NNR-Tumor die ACTH-Sekretion supprimiert, ist das übrige ipsilaterale NNR-Gewebe sowie die kontralaterale NNR meist atrophisch. Sofern sich Hinweise für eine Hypertrophie zeigen, muß die Möglichkeit einer asymmetrischen makronodulären Hyperplasie in Betracht gezogen werden [70].

Bilaterale mikronoduläre Dysplasie

Die bilaterale mikronoduläre Dysplasie (PPNAD) gehört zu den seltenen Ursachen eines Cushing-Syndroms [71–81]. Etwa die Hälfte der Fälle betrifft Kinder und Erwachsene bis zum Alter von 30 Jahren, der Rest beruht auf einer genetischen, autosomal dominanten Erkrankung, dem so genannten „Carney-Komplex“ [82–86].

Bilaterale makronoduläre Hyperplasie

Die ACTH-unabhängige bilaterale makronoduläre NNR-Hyperplasie (AIMAH) gilt als extrem seltene Ursache eines primär adrenal bedingten Cushing-Syndroms [87]. Sie ist noch seltener als die ebenfalls vergleichsweise seltene bilaterale mikronoduläre Dysplasie (PPNAD). Beide, die AIMAH und die PPNAD, sind laborseitig durch einen ACTH-unabhängigen endogenen Hypercortisolismus aufgrund bilateraler nodulärer Veränderungen der NNR gekennzeichnet. Die Ätiologie der AIMAH ist noch weitgehend unklar [88, 89]. Wahrscheinlich handelt es sich aber um eine primäre NNR-Erkrankung [90]. Insgesamt stellt sich die Pathophysiologie der AIMAH heterogen dar [91–93].

Diagnostik

Allgemeines

Mit dem niedrigdosierten Dexamethason-Hemmtest gelingt mit großer Zuverlässigkeit der Ausschluß eines Cushing-Syndroms. Bei unzureichender Suppression dient die Bestimmung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin der Diagnosesicherung. In zweifelhaften Fällen kann zusätzlich ein Cortisoltagesprofil beispielsweise mit Blutentnahmen um 8, 18 und 24 Uhr durchgeführt werden. Erst nach hormonanalytischer Sicherung der Grunderkrankung ist die Lokalisationsdiagnostik indiziert. Das diagnostische Vorgehen zur

Abklärung eines Cushing-Syndroms ist in Abbildung 1 dargestellt.

Freies Cortisol im 24-Stunden-Urin

Die Messung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin bietet den Vorteil, ein integriertes Maß für die über den Tag stark schwankenden Cortisolkonzentrationen im Serum zu haben [94]. Die diagnostische Sensitivität liegt bei 95–100 %, die Spezifität bei 94–98 % [95, 96]. Die Sammelperiode beginnt nach dem Morgenurin und endet mit dem Morgenurin des darauffolgenden Tages. Wegen der Möglichkeit von Sammelfehlern selbst bei gut instruierten Patienten [25] sowie wegen der Möglichkeit einer von Tag zu Tag sich ändernden Cortisolsekretion auch bei Cushing-Patienten [97] sollte bei grenzwertigen Befunden, vor allem wenn sie unter ambulanten Bedingungen gefunden werden, die Bestimmung wiederholt werden. Zur Abschätzung einer korrekten 24-stündigen Sammelperiode kann die Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin herangezogen werden. Deren tägliche Variation ist < 10 % [3]. Besteht der Verdacht einer nicht ordnungsgemäßen Sammelperiode, darf die Cortisolkonzentration im Urin nicht auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen werden, da die Cortisolausscheidungsrate episodisch schwankt, die Kreatininausscheidungsrate hingegen über 24 Stunden relativ konstant bleibt [5]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Bestimmung des Urincortisols nicht geeignet [3].

Niedrigdosierter Dexamethason-Hemmtest

Der niedrigdosierte Dexamethason-Hemmtest ist seit der Erstbeschreibung durch Liddle im Jahre 1960 (achtmalige Gabe von 0,5 mg Dexamethason alle sechs Stunden) der wichtigste Funktionstest zum Ausschluß eines Cushing-Syndroms [31]. Heute beinhaltet er in der Regel die orale Gabe von 1–2 mg Dexamethason um 23 oder 24 Uhr und eine Cortisolbestimmung um 8 oder 9 Uhr am nächsten Morgen [98]. Eine Suppression unter 30 µg/l (< 80 nmol/l) ist normal, höhere Werte nach Dexamethason sprechen für einen autonomen Hypercortisolismus. Sinnvollerweise sollte auch am Morgen vor der oralen Dexamethason-Gabe der Cortisolspiegel bestimmt werden, nicht zuletzt aus Plausibilitätsgründen. Die diagnostische Sensitivität des Tests liegt bezüglich der Abklärung eines Cushing-Syndroms bei etwa 97–100 % [84, 95, 99–102]. Seine diagnostische Spezifität schwankt je nach Testpopulation und Durchführung. Bei der Wahl eines Cut-off von < 18,5 µg/l (< 50 nmol/l) beträgt sie 97–100 % [3, 84]. Generell scheint die Spezifität des Kurztests niedriger zu sein als die des Langtests [102, 103]. Alle Varianten des Dexamethason-Hemmtests sind hinsichtlich ihrer Aussagekraft von individuellen Faktoren abhängig. Hierzu zählen unterschiedliche Absorptions- und Metabolisierungsraten des Dexamethasons [104, 105], Medikamente [106–109], hormonelle Kontrazeption [110], Schwangerschaft, psychiatrische Erkrankungen, Alkoholismus, Streß,

mangelnde Compliance, chronisches Nierenversagen und eine Hypothyreose [3].

Nachtschlaf

Während des Nachtschlafs ist die Cortisolsekretion weitgehend unbeeinflusst von exogenen Faktoren. Wenn in dieser Phase die S-Cortisolwerte im Nadir 50 µg/l nicht unterschreiten, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Cushing-Syndrom vor [111]. Auch mittels einer einmaligen nächtlichen Blutentnahme um 24 Uhr kann ein Cushing-Syndrom nachgewiesen werden [84].

Freies Cortisol im Speichel

Die Cortisolkonzentration im Speichel entspricht weitgehend der des freien, biologisch aktiven Cortisols im Serum und ist vom Speichelfluß unabhängig. Die Konzentration wird nicht wie beim S-Cortisol von Veränderungen der Transcortin-Konzentration beeinflusst. Auch für Funktionstests ist die Speichel-Cortisol-Bestimmung geeignet [112, 113]. Trotz aller methodischen Validität hat sich die Speichelanalytik auf breiter Basis nicht durchsetzen können [114].

Differentialdiagnostik

ACTH

Die Bestimmung des ACTH ist am besten geeignet, zwischen einer ACTH-abhängigen und einer ACTH-unabhängigen Ursache eines Cushing-Syndroms zu unterscheiden. Nicht nachweisbare morgendliche ACTH-Spiegel weisen auf eine autonome Cortisolsekretion der NNR hin. Beim Morbus Cushing hingegen kann die ACTH-Konzentration erhöht sein oder auch im Referenzintervall liegen [3]. Je höher die ACTH-Konzentration, umso wahrscheinlicher liegt ein ektopes ACTH-Syndrom vor [43, 45, 115].

Hochdosierter Dexamethason-Hemmtest

Nach Gabe einer relativ hohen Dexamethason-Dosis (siehe unten) fällt das S-Cortisol bei Patienten mit einem ACTH-abhängigen, hypophysären Cushing-Syndrom in den meisten Fällen auf unter 50 % des Ausgangswertes ab. Beim ACTH-unabhängigen, d. h. beim adrenalen Cushing-Syndrom hingegen kommt es nicht zur Cortisol-Suppression. Bei Patienten mit einem ektopen ACTH-Syndrom wiederum kann es gelegentlich zur Cortisol-Suppression auf unter 50 % des Ausgangswertes kommen.

Der Test läuft entweder über 48 Stunden mit der Gabe von 2 mg Dexamethason alle sechs Stunden (insgesamt 16 mg) [31] oder mit einer einmaligen Gabe von 8 mg Dexamethason per os um 23 Uhr [116]. Die in der Literatur beschriebenen Sensitivitäten und Spezifitäten variieren je nach gewähltem Cut-off, Applikationszeitraum und Zeitpunkt der Blutentnahmen zwischen 60 und 100 % [34, 38, 95, 115–120], wobei der 8-mg-Kurztest generell eine höhere Sensitivität zu besitzen scheint [116, 118]. Beschrieben sind auch

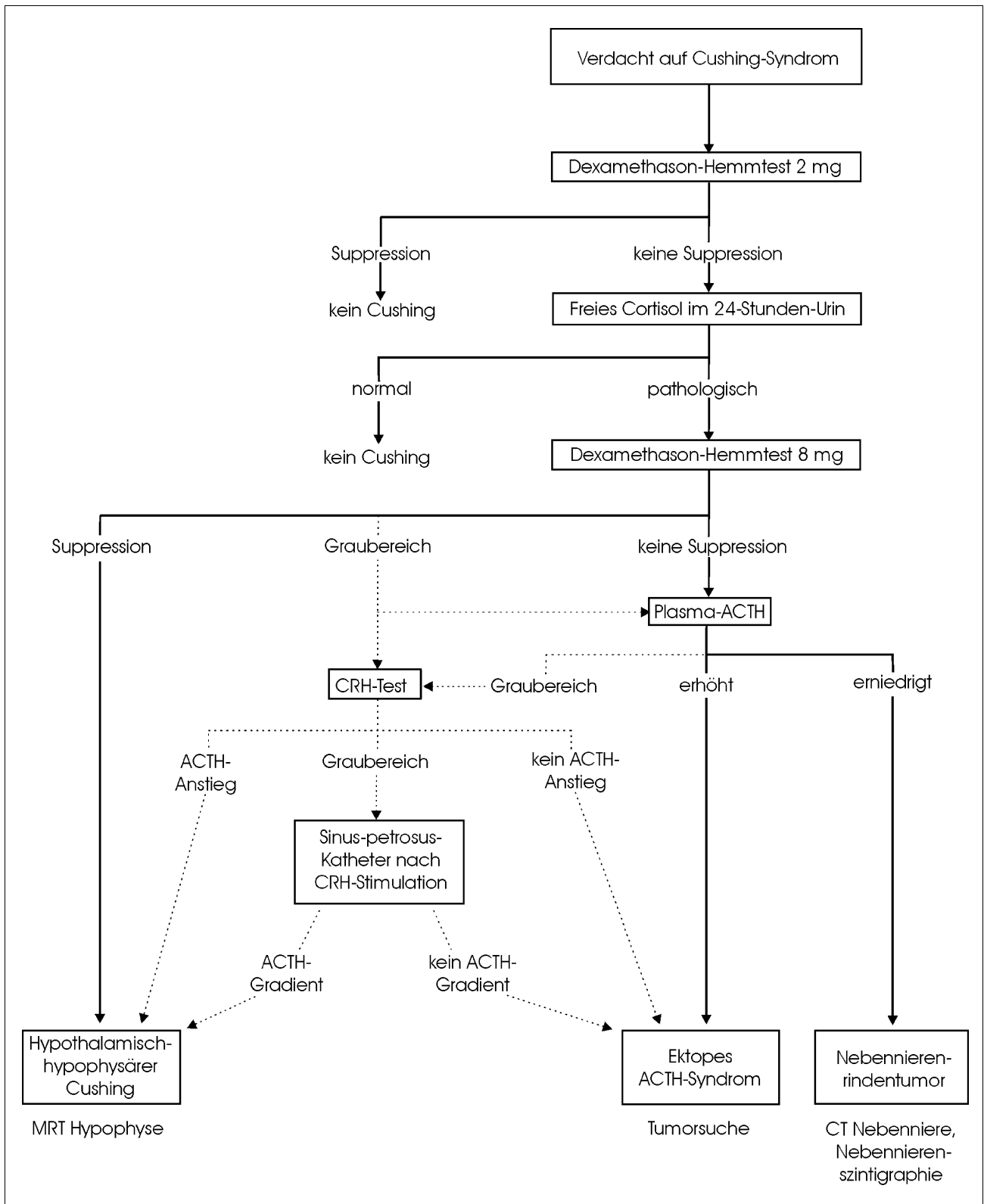


Abbildung 1 Diagnostisches Vorgehen zur Abklärung eines Cushing-Syndroms

Hemmtests mit der Gabe von Dexamethason per infusionem [121, 122], wodurch fragliche Resorptionsstörungen, eine erhöhte Clearance oder auch eine schlechte Compliance umgangen werden können [123]. Schließlich scheint die Suppression nach Gabe sehr hoher Dexamethasondosen (32 mg in 24 h) effektiver als nach der üblichen Gabe von 8 mg zu sein. Diese Testvariante stellt somit eine Option zur weiteren Abklärung eines mittels 8 mg nicht supprimierbaren hypophysären Cushing-Syndroms dar [124].

CRH-Test

Nach dem Legen des venösen Zugangs sollte dem Test eine Ruheperiode von 2 Stunden vorausgehen. Anschließend folgt die erste Probennahme zur Bestimmung der ACTH- und Cortisol-Basalwerte, danach die langsame intravenöse Gabe von 100 µg CRH. Weitere Proben werden beispielsweise 15, 30, 45 und 60 Minuten nach CRH-Gabe entnommen.

Die meisten ACTH-sezernierenden Hypophysen-Adenome weisen im Gegensatz zu Tumoren mit ektopter ACTH-Sekretion CRH-Rezeptoren auf, so daß sie in der Regel eine außerordentlich hohe ACTH- und Cortisol-Antwort nach CRH-Gabe zeigen [125–129]. So liegt bei einem ACTH-Anstieg über 35 % des Ausgangswertes die diagnostische Sensitivität und Spezifität bezüglich der Abklärung eines hypophysären Cushing-Syndroms bei 93 bzw. 100 % [130]. Vereinzelt können aber auch Fälle mit ektopter ACTH-Sekretion einen ACTH-Anstieg nach CRH-Stimulation zeigen [112].

CRH-Tests sind sowohl morgens [34] als auch abends [39] durchführbar. Jüngere Berichte favorisieren aber die morgendliche Testdurchführung [32, 130, 131]. 7–14 % der Patienten mit gesichertem Morbus Cushing zeigen nicht den erwarteten Response im CRH-Test [131]. Die meisten dieser Nonresponder weisen aber eine Suppression im hochdosierten Dexamethason-Hemmtest auf [34–38]. Eine Suppression im hochdosierten Dexamethason-Hemmtest mit einem Response nach CRH-Gabe kann ganz selten aber auch durch ein ACTH-sezernierendes Bronchialcarcinom verursacht werden [132].

In den meisten Arbeiten wurde CRH von Schafen (oCRH) appliziert, in nur wenigen Studien kam bisher menschliches CRH (hCRH) zum Einsatz [129]. Die CRH-Effekte bei Gesunden sowie bei Patienten mit Morbus Cushing scheinen zwar im Wesentlichen vergleichbar zu sein [35, 133–135], dennoch wird zur Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms bisher meist die Verwendung von oCRH favorisiert, das offensichtlich die ACTH-Sekretion doch besser stimuliert [129, 136].

Sinus-petrosus-Katheter

Hierbei werden zwei Katheter in die distalen Enden der Sinus petrosi inferiores eingeführt und seitengetreunt im Sinusblut ACTH vor und nach CRH-Gabe gemessen, samt gleichzeitiger ACTH-Messung im Kubital-

venenblut. Das Ergebnis erlaubt die Unterscheidung zwischen einem hypophysären Cushing- und einem ektopten ACTH-Syndrom [112, 137, 138]. Ist der Quotient aus „zentralem“ und „peripherem“ ACTH-Wert nach CRH-Stimulation > 2.0, spricht dies mit einer Sensitivität von 95–97 % bei einer Spezifität von 100 % für das Vorliegen eines Morbus Cushing [139]. Bei einem ACTH-Konzentrationsgradient zwischen linker und rechter Seite von > 1.4 gelingt die Seitenlokalisation eines hypophysären Mikroadenoms mit einer diagnostischen Sensitivität von 83 % [112, 139]. Die bekanntermaßen große Zahl möglicher anatomischer Varianten kann jedoch die Testinterpretation im Einzelfall sehr erschweren [140]. Darüber hinaus verlangt der Test hinsichtlich seiner Durchführung ein erfahrenes Team [141]. Die Morbidität im Rahmen des Tests scheint jedoch sehr niedrig zu sein [142]. Insgesamt sollte der Test den Patienten vorbehalten bleiben, bei denen es mit Hilfe des hochdosierten Dexamethason-Hemmtests, des CRH-Tests und der ergänzenden bildgebenden Verfahren nicht gelingt, sicher zwischen einem hypophysären Cushing-Syndrom und einem ektopten ACTH-Syndrom zu unterscheiden [3].

Literatur

1. Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932;50:137–195.
2. Von Werder K. Diagnosis of adrenal cortex diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:393–396.
3. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783–791.
4. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Girard F, Luton JP. Cushing's disease. In: Melmed S., ed. *The Pituitary*, Blackwell Science, 1995:478–545.
5. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:791–803.
6. Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:408–413.
7. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:897–905.
8. Trainer PJ, Besser M. Cushing's syndrome. In: Besser GM, Thorner MO., eds. *Clinical endocrinology*, 2nd ed. Times Mirror International, 1994.
9. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. *N Engl J Med* 1994;331:629–636.
10. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43:425–473.
11. Jackson RV, DeCherney GS, DeBold CR, et al. Synthetic ovine corticotropin-releasing hormone: simultaneous release of proopiomelanocortin peptides in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:740–743.
12. Smith AI, Funder JW. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system, and peripheral tissues. *Endocr Rev* 1988;9:159–179.

13. Vale W, Vaughan J, Smith M, Yamamoto G, Rivier J, Rivier C. Effects of synthetic ovine corticotropin-releasing factor, glucocorticoids, catecholamines, neurohypophysial peptides, and other substances on cultured corticotropic cells. *Endocrinology* 1983;113:1121–1131.
14. Eberwine JH, Jonassen JA, Evinger MJ, Roberts JL. Complex transcriptional regulation by glucocorticoids and corticotropin-releasing hormone of proopiomelanocortin gene expression in rat pituitary cultures. *DNA* 1987;6:483–492.
15. Herman JP, Schafer MK, Thompson RC, Watson SJ. Rapid regulation of corticotropin-releasing hormone gene transcription in vivo. *Mol Endocrinol* 1992;6:1061–1069.
16. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988;109:487–493.
17. Fahlbusch R, Buchfelder M, Muller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J R Soc Med* 1986;79:262–269.
18. Kruse A, Klinken L, Holck S, Lindholm J. Pituitary histology in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:254–259.
19. Gabrilove JL, Anderson PJ, Halmi NS. Pituitary pro-opiomelanocortin-cell carcinoma occurring in conjunction with a glioblastoma in a patient with Cushing's disease and subsequent Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;25:117–126.
20. Nawata H, Higuchi K, Ikuyama S, et al. Corticotropin-releasing hormone- and adrenocorticotropin-producing pituitary carcinoma with metastases to the liver and lung in a patient with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1068–1073.
21. Kaiser FE, Orth DN, Mukai K, Oppenheimer JH. A pituitary parasellar tumor with extracranial metastases and high, partially suppressible levels of adrenocorticotropin and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:649–653.
22. Gicquel C, Le Bouc Y, Luton JP, Girard F, Bertagna X. Monoclonality of corticotroph macroadenomas in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:472–475.
23. Gertz BJ, Contreras LN, McComb DJ, Kovacs K, Tyrrell JB, Dallman MF. Chronic administration of corticotropin-releasing factor increases pituitary corticotroph number. *Endocrinology* 1987;120:381–388.
24. Stenzel-Poore MP, Cameron VA, Vaughan J, Sawchenko PE, Vale W. Development of Cushing's syndrome in corticotropin-releasing factor transgenic mice. *Endocrinology* 1992;130:3378–3386.
25. Orth DN, Kovacs WJ, DeBold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW., eds. *Williams textbook of endocrinology*, 8th ed. W.B. Saunders, 1992.
26. Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr Rev* 1992;13:164–191.
27. Hellman L, Weitzman ED, Roffwarg H, Fukushima DK, Yoshida K. Cortisol is secreted episodically in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;30:686–689.
28. Sederberg-Olsen P, Binder C, Kehlet H, Neville AM, Nielsen LM. Episodic variation in plasma corticosteroids in subjects with Cushing's syndrome of differing etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:906–910.
29. Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J. Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:760–765.
30. Liu JH, Kazer RR, Rasmussen DD. Characterization of the twenty-four hour secretion patterns of adrenocorticotropin and cortisol in normal women and patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1027–1035.
31. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539–1560.
32. Orth DN, DeBold CR, DeCherney GS, et al. Pituitary microadenomas causing Cushing's disease respond to corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1017–1019.
33. Pieters GF, Hermus AR, Smals AG, Bartelink AK, Benraad TJ, Kloppenborg PW. Responsiveness of the hypophyseal-adrenocortical axis to corticotropin-releasing factor in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:513–516.
34. Grossman AB, Howlett TA, Perry L, et al. CRF in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: a comparison with the dexamethasone suppression test. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:167–178.
35. Fukata J, Nakai Y, Imura H, et al. Human corticotropin-releasing hormone test in normal subjects and patients with hypothalamic, pituitary or adrenocortical disorders. *Endocrinol Jpn* 1988;35:491–502.
36. Chrousos GP, Schulte HM, Oldfield EH, Gold PW, Cutler GBJ, Loriaux DL. The corticotropin-releasing factor stimulation test. An aid in the evaluation of patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1984;310:622–626.
37. Jeffcoate WJ, Dauncey S, Selby C. Restoration of dexamethasone suppression by incomplete adenectomy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;23:193–199.
38. Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, Smals AG, Benraad TJ, Kloppenborg PW. The corticotropin-releasing-hormone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Lancet* 1986;2:540–544.
39. Nieman LK, Chrousos GP, Oldfield EH, Avgerinos PC, Cutler GBJ, Loriaux DL. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105:862–867.
40. Liddle GW, Nicholson WE, Island DP, Orth DN, Abe K, Lowder SC. Clinical and laboratory studies of ectopic humoral syndromes. *Recent Prog Horm Res* 1969;25:283–314.
41. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:585–606.
42. Wigg SJ, Ehrlich AR, Fuller PJ. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from metastatic breast carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:675–678.
43. Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:317–330.
44. Wajchenberg BL, Mendonca BB, Liberman B, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome. *Endocr Rev* 1994;15:752–787.
45. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:511–537.
46. Strott CA, Nugent CA, Tyler FH. Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas. *Am J Med* 1968;44:97–104.
47. Clark AJ, Stewart MF, Lavender PM, et al. Defective glucocorticoid regulation of proopiomelanocortin gene expression and peptide secretion in a small cell lung cancer cell line. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:485–490.
48. Mason AM, Ratcliffe JG, Buckle RM, Mason AS. ACTH secretion by bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1972;1:3–25.
49. Belsky JL, Cuello B, Swanson LW, Simmons DM, Jarrett RM, Braza F. Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:496–500.
50. Schteingart DE, Lloyd RV, Akil H, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic corticotropin-releasing hormone-adrenocorticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:770–775.
51. Jessop DS, Cunnah D, Millar JG, et al. A pheochromocytoma presenting with Cushing's syndrome associated with increased concentrations of circulating corticotrophin-releasing factor. *J Endocrinol* 1987;113:133–138.

52. Fjellestad-Paulsen A, Abrahamsson PA, Bjartell A, et al. Carcinoma of the prostate with Cushing's syndrome. A case report with histochemical and chemical demonstration of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in plasma and tumoral tissue. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:506–516.
53. DeBold CR, Jackson RV, Kamilaris TC, et al. Effects of ovine corticotropin-releasing hormone on adrenocorticotropin secretion in the absence of glucocorticoid feedback inhibition in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:431–437.
54. Hohnloser J, Von Werder K, Muller OA. Acute dexamethasone suppression of ACTH secretion stimulated by human corticotropin releasing hormone, AVP and hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:175–184.
55. O'Brien T, Young WFJ, Davila DG, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotrophin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:460–467.
56. Carey RM, Varma SK, Drake CRJ, et al. Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. A clinical, morphologic, and biochemical study. *N Engl J Med* 1984;311:13–20.
57. Zarate A, Kovacs K, Flores M, Moran C, Felix I. ACTH and CRF-producing bronchial carcinoid associated with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:523–529.
58. Kirkland SC, Lumsden JL, Ellison ML. Further characterization of corticotrophin releasing factor activity from a bronchial tumour. *J Endocrinol* 1984;103:91–96.
59. Kirkland SC, Ellison ML. Secretion of corticotrophin releasing factor-like activity by a human bronchial carcinoid cell line. *J Endocrinol* 1984;103:85–90.
60. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:293–307.
61. Halbreich U, Asnis GM, Shindeldecker R, Zumoff B, Nathan RS. Cortisol secretion in endogenous depression. II. Time-related functions. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:909–914.
62. Pföhl B, Sherman B, Schlechte J, Winokur G. Differences in plasma ACTH and cortisol between depressed patients and normal controls. *Biol Psychiatry* 1985;20:1055–1072.
63. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med* 1986;314:1329–1335.
64. Smals AG, Njo KT, Knoben JM, Ruland CM, Kloppenborg PW. Alcohol-induced Cushingoid syndrome. *J R Coll Physicians Lond* 1977;12:36–41.
65. Rees LH, Besser GM, Jeffcoate WJ, Goldie DJ, Marks V. Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet* 1977;1:726–728.
66. Kirkman S, Nelson DH. Alcohol-induced pseudo-Cushing's disease: a study of prevalence with review of the literature. *Metabolism* 1988;37:390–394.
67. Groote VR, Meinders AE. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1996;17:262–268.
68. Miller KK, Daly PA, Sentonick D, et al. Pseudo-Cushing's syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:68–72.
69. Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1986;61:49–58.
70. Doppman JL, Miller DL, Dwyer AJ, et al. Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease. *Radiology* 1988;166:347–352.
71. Anding K, Kohler G, Bohm N, Petersen KG, Schollmeyer P, Neumann HP. Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia. A rare cause of Cushing's syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:1321–1324.
72. Choi KM, Seu JH, Kim YH, et al. Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease—a case report reviews of the literature. *Korean J Intern Med* 1995;10:68–72.
73. Cugini P, Letizia C, Di Palma L, Scavo D. Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1987;82:189–190.
74. Jabbar A, Grant D, Savage M, Grossman A. Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia: a rare form of a rare disorder. *J R Soc Med* 1994;87:110–111.
75. Joffe SN, Brown C. Nodular adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome. *Surgery* 1983;94:919–925.
76. Koch CA, Bornstein SR, Chrousos GP, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia (PPNAD) within the scope of Carney complex as the etiology of Cushing syndrome. *Med Klin* 2000;95:224–230.
77. Kohler G, Anding K, Bohm N. Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia. *Pathol Res Pract* 1998;194:201–204.
78. Larsen JL, Cathey WJ, Odell WD. Primary adrenocortical nodular dysplasia, a distinct subtype of Cushing's syndrome. Case report and review of the literature. *Am J Med* 1986;80:976–984.
79. McArthur RG, Bahn RC, Hayles AB. Primary adrenocortical nodular dysplasia as a cause of Cushing's syndrome in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1982;57:58–63.
80. Stratakis CA, Carney JA, Kirschner LS, et al. Synaptophysin immunoreactivity in primary pigmented nodular adrenocortical disease: neuroendocrine properties of tumors associated with Carney complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1122–1128.
81. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 1984;8:335–344.
82. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270–283.
83. Stratakis CA. Genetics of adrenocortical tumors: Carney complex. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:180–184.
84. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998;19:647–672.
85. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest* 1996;97:699–705.
86. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 2000;26:89–92.
87. Zeiger MA, Nieman LK, Cutler GB, et al. Primary bilateral adrenocortical causes of Cushing's syndrome. *Surgery* 1991;110:1106–1115.
88. Miyajima A, Nakashima J, Tachibana M, Baba S, Nakamura K, Murai M. ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia caused Cushing's syndrome. *Urol Int* 1997;58:259–261.
89. Nomata K, Sakai H, Suzuki S, et al. Proliferating cell nuclear antigen in ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Int J Urol* 1995;2:203–205.
90. Wada N, Kubo M, Kijima H, et al. Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. *Eur J Endocrinol* 1996;134:583–587.
91. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75–110.
92. Iida K, Kaji H, Matsumoto H, et al. Adrenocorticotrophin-independent macronodular adrenal hyperplasia in a patient with lysine vasopressin responsiveness but insensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:739–745.
93. Horiba N, Suda T, Aiba M, et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2336–2341.

94. Newell-Price J, Grossman A. Diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Lancet* 1999;353:2087–2088.
95. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979;28:955–977.
96. Mengden T, Hubmann P, Muller J, Greminger P, Vetter W. Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids: a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *Clin Investig* 1992;70:545–548.
97. Atkinson AB, Kennedy AL, Carson DJ, Hadden DR, Weaver JA, Sheridan B. Five cases of cyclical Cushing's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1453–1457.
98. Nugent CA, Nichols T, Tyler FH. Diagnosis of Cushing's syndrome – single dose dexamethasone. *Arch Intern Med* 1965;116:172–176.
99. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100 % sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:545–550.
100. Yanovski JA, Cutler GBJ, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993;269:2232–2238.
101. Hankin ME, Theile HM, Steinbeck AW. An evaluation of laboratory tests for the detection and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;6:185–196.
102. Kennedy L, Atkinson AB, Johnston H, Sheridan B, Hadden DR. Serum cortisol concentrations during low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1188–1191.
103. Cronin C, Igoe D, Duffy MJ, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight dexamethasone test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:27–33.
104. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;16:401–408.
105. Kapcala LP, Hamilton SM, Meikle AW. Cushing's disease with 'normal suppression' due to decreased dexamethasone clearance. *Arch Intern Med* 1984;144:636–637.
106. Jubiz W, Meikle AW, Levinson RA, Mizutani S, West CD, Tyler FH. Effect of diphenylhydantoin on the metabolism of dexamethasone. *N Engl J Med* 1970;283:11–14.
107. Putignano P, Kaltsas GA, Satta MA, Grossman AB. The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function. *Horm Metab Res* 1998;30:389–397.
108. Edwards OM, Courtenay-Evans RJ, Galley JM, Hunter J, Tait AD. Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy. *Lancet* 1974;2:548–551.
109. Borcherting SM, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions. II. *Arch Intern Med* 1992;152:711–716.
110. Tiller JW, Maguire KP, Schweitzer I, et al. The dexamethasone suppression test: a study in a normal population. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:377–384.
111. Kern W, Fehm HL. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System. In: Thomas L., ed. *Labor und Diagnose*, 5. ed. 1998: 1079–1095.
112. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000;160:3045–3053.
113. Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guillaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:343–348.
114. Tunn S, Möllmann H, Barth J, Derendorf H, Krieg M. Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. *Clin Chem* 1992;38:1491–1494.
115. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986;24:699–713.
116. Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:180–186.
117. Bruno OD, Rossi MA, Contreras LN, et al. Nocturnal high-dose dexamethasone suppression test in the aetiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109:158–162.
118. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, Pass HI, Malley JD, Cutler GBJ. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:418–422.
119. Flack MR, Oldfield EH, Cutler GBJ, et al. Urine free cortisol in the high-dose dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:211–217.
120. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1990;112:434–444.
121. Biemond P, de Jong FH, Lamberts SW. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome. A superior differential diagnostic test. *Ann Intern Med* 1990;112:738–742.
122. Croughs RJ, Docter R, de Jong FH. Comparison of oral and intravenous dexamethasone suppression tests in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1973;72:54–62.
123. Meikle AW, Lagerquist LG, Tyler FH. Apparently normal pituitary-adrenal suppressibility in Cushing's syndrome: dexamethasone metabolism and plasma levels. *J Lab Clin Med* 1975;86:472–478.
124. al-Saadi N, Diederich S, Oelkers W. A very high dose dexamethasone suppression test for differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:45–51.
125. Gold PW, Chrousos GP. Clinical studies with corticotropin releasing factor: implications for the diagnosis and pathophysiology of depression, Cushing's disease, and adrenal insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 1985;10:401–419.
126. Grossman A, Howlett TA, Kopelman PG. The use of CRF-41 in the differential diagnosis of Cushing's syndrome and obesity. *Horm Metab Res Suppl* 1987;16:62–64.
127. Lytras N, Grossman A, Perry L, et al. Corticotrophin releasing factor: responses in normal subjects and patients with disorders of the hypothalamus and pituitary. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984;20:71–84.
128. Dickstein G, DeBold CR, Gaitan D, et al. Plasma corticotropin and cortisol responses to ovine corticotropin-releasing hormone (CRH), arginine vasopressin (AVP), CRH plus AVP, and CRH plus metyrapone in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2934–2941.
129. Trainer PJ, Faria M, Newell-Price J, et al. A comparison of the effects of human and ovine corticotropin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:412–417.
130. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GBJ. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1308–1312.
131. Newell-Price J, Grossman AB. The differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:173–179.
132. Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Paironero PC, Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoma responsive to dexamethasone, metyrapone, and corticotropin-releasing factor. *Am J Med* 1988;84:760–764.

- 133.** Fukata J, Shimizu N, Imura H, et al. Human corticotropin-releasing hormone test in patients with hypothalamo-pituitary-adrenocortical disorders. *Endocr J* 1993;40:597–606.
- 134.** Tanaka T, Hibi I, Shimizu N, et al. Evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function in children by human corticotropin-releasing hormone (MCI-028) test. *Endocr J* 1993;40:581–589.
- 135.** Tanaka K, Shimizu N, Imura H, et al. Human corticotropin-releasing hormone (hCRH) test: sex and age differences in plasma ACTH and cortisol responses and their reproducibility in healthy adults. *Endocr J* 1993;40:571–579.
- 136.** Nieman LK, Cutler GBJ, Oldfield EH, Loriaux DL, Chrousos GP. The ovine corticotropin-releasing hormone (CRH) stimulation test is superior to the human CRH stimulation test for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:165–169.
- 137.** Perry LA, Grossman AB. The role of the laboratory in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Clin Biochem* 1997;34:345–359.
- 138.** Freda PU, Wardlaw SL. Diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3859–3866.
- 139.** Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, et al. A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:487–492.
- 140.** Doppman JL, Chang R, Oldfield EH, Chrousos G, Stratakis CA, Nieman LK. The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:533–540.
- 141.** Findling JW. Inferior petrosal sinus sampling: pros and cons; when and where. *J Endocrinol Invest* 2000;23:193–195.
- 142.** Kaltsas GA, Newell-Price JD, Trainer PJ, Besser GM, Grossman AB. Complications of inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1741.